

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 29 I övervakningen av medicintekniska produkter måste man göra val
Tomi Kauppinen
- 30 Antikoagulationsvården – en nationell angelägenhet
Riitta Lassila
- 33 Att förhindra angiogenes i oftalmiatriken
Lotta Salminen
- 36 Anvisningar för användningen av riskläkemedel och uppföljning av felmedicinering på sjukhusen
Teressa Lyly | Sanna Pohjanheimo | Marja Airaksinen | Carita Lindén
- Om biverkningar** 40 Biverkningsåret 2007 i Finland
Tiina Karonen | Leena Sommarberg
- Läkemedel för djur** 43 Behandling av huggormsbett av hund
Pia Kaminen

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 45 Choices to be made in the regulation of medical devices
Tomi Kauppinen
- 46 National collaborative effort for anticoagulant therapy
Riitta Lassila
- 49 Guidelines for the use of high alert medications and monitoring of medication errors in hospitals
Teressa Lyly | Sanna Pohjanheimo | Marja Airaksinen | Carita Lindén
- ADR News** 53 Adverse reactions in year 2007 in Finland
Tiina Karonen | Leena Sommarberg

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>

Tomi Kauppinen
Avdelningschef, professor
Avdelningen för medicintekniska produkter
Läkemedelsverket

I övervakningen av medicintekniska produkter måste man göra val

Läkemedelsverkets verksamhetsidé är att främja befolkningens hälsa och säkerhet genom att övervaka läkemedel, medicintekniska produkter samt blodprodukter. Hur kan vi lyckas med övervakningen av medicintekniska produkter (MTP) med de begränsade resurser som står till buds? Vad borde vi satsa på under de närmaste åren? För att nå framgång i övervakningen av MTP-branschen och producera största möjliga nytta för hälsovården och patienterna i Finland måste vi göra val i bedömningen av övervakningsobjekt.

Under de närmaste åren kommer MTP-avdelningen att fokusera sin övervakningsverksamhet på produkter som medför hög risk, på utvärdering av tillbud som produkterna ger upphov till, på marknadsövervakningen och på hur ny lagstiftning verkställs.

Läkemedelsverket har preciserat sina strategiska mål för åren 2008–2012. Enligt de nya målen ska övervakningsstrategin bygga på effekt och riskhantering. Våra verksamhetsförutsättningar förändras ständigt vilket innebär att riskerna måste förutses. Att identifiera riskerna är särskilt viktigt då produkterna som ska övervakas är mycket varierande. Då det gäller medicintekniska produkter föreligger exakt denna situation, eftersom det totalt finns cirka 10 000 produkter på marknaden. Av detta antal står de inhemska tillverkarna för cirka en tredjedel.

För att man ska lyckas trygga patientsäkerheten så väl som möjligt är det viktigt att resurserna riktas in på de områden där de har stor effekt och där sannolikheten för risker är hög. I enlighet med Läkemedelsverkets strategi kommer MTP-övervakningen och granskningsverksamheten i fortsättningen att fokusera på högriskprodukter och på att öka antalet granskningar. Exempel på högriskprodukter är bland annat hjärtklaffar och pacemakrar, hepatit- och HIV-test samt strålbehandlings- och bilderingsutrustning. De olika datasystem som hälsovården använder är också förknippade med stora risker. Typiska lågrisk-

produkter är däremot bland annat sjukhusutrustning för engångsbruk, plåster och febertermometrar.

Riskhanteringen är väsentligt förknippad inte bara med övervakning utan också med uppföljning av produkter som ger upphov till risker och tillbud. Ett viktigt redskap är systemet för anmälan av risksituationer som används för att övervaka och utvärdera risksituationer förorsakade av medicintekniska produkter. Med hjälp av detta anmälningsystem kan risksituationer som olika produktgrupper är förknippade med följas upp och analyseras så att man kan utvärdera vilka risker produkterna förorsakar. Elektroniskt anmälningsystemet leder förhoppningsvis till att tröskeln för att anmäla en risksituation sjunker.

Syftet med marknadsövervakningen är att kontrollera att produkter som lanseras på marknaden är säkra och överensstämmer med kraven. Även marknadsövervakningen förutsätter att vi gör val, att vi riktar in resurserna rätt samt att vi aktivt följer marknaden. Det marknadsövervakningsprogram som är under arbete definierar hur resurserna ska riktas in under de kommande åren. Produkter som konstateras vara farliga eller som inte överensstämmer med kraven kommer även i fortsättningen att dras från marknaden.

MTP-avdelningen deltar också i tillämpningen av ny europeisk lagstiftning i Finland. Europaparlamentet och rådet godkände hösten 2007 ett direktiv om ändring av direktiven om medicintekniska produkter och biocidprodukter. Ändringarna i direktivet gäller bland annat kraven på produkternas överensstämmelse och på uppföljningen efter att produkterna släppts på marknaden. I fortsättningen förutsätts produkter som lanseras på marknaden förses med noggrannare information om krav, övervakning och användning med anknytning till säkerheten. De bestämmelser som direktivet medför ska implementeras i de nationella författningarna i år och Läkemedelsverket deltar i beredningen av detta.

Riitta Lassila

Avdelningsöverläkare

Kompetenscentret för koagulationsstörningar

Hematologi och HUSLAB

HUCS Mejlans sjukhus

Antikoagulationsvården – en nationell angelägenhet

I Finland är antikoagulationsvården och dess uppföljning decentraliserad och ligger huvudsakligen på primärvårdens ansvar. Systemet fungerar väl så länge man satsar på patienthandledningen och det praktiska genomförandet av vården. Detta sker tyvärr inte alltid i en jättig arbetsmiljö, om inte antikoagulationsvården prioriteras och centraliseras som en separat verksamhet. Till skillnad från vissa andra europeiska länder och USA finns det inte i Finland centraliserade antikoagulationskliniker. Det har påvisats att de förbättrar resultaten av antikoagulationsvården, med avseende på såväl effekt som säkerhet, så att fyra av fem trombosor eller fem av sex blödningar kan undvikas. En annan verksamhetsform som visat sig fördelaktig är antikoagulationsuppföljning med patientnära instrument samt patientens egna ansvar för vården. Bland valda patienter och systematiskt genomförda kan dessa minska dödligheten med över 30 %. I Finland kan patienten tyvärr själv köpa patientnära analysinstrument till och med i vissa varuhus vilket innebär att det inte finns några säkerhetsgarantier exempelvis gällande patientens lämplighet för självmonitorering. Hemsjukvården använder apparaterna i stor utsträckning trots att enhetliga förhållningsregler för säker och tillförlitlig användning av metoden inte

torde finnas att tillgå. Det finns då en risk för att kvalitetskontrollen av apparaturen, provtagningen och resultaten negligeras. Labquality Ab har uttryckt farhågor om detta, och utarbetat nationella anvisningar för hur uppföljningen av patientnära analysinstrument ska utvecklas.

Förenhetligande av INR-mätningarna och warfarindoseringen

På gräsrotsnivå kan man förundra sig över varför doseringskortet för warfarin nästan som regel visar att man använder dagligen varierande doser (t.ex. 5 mg och 7,5 mg varannan dag). Genom att jämna ut dosen (t.ex. 6 mg varje dag) kunde man hjälpa patienten att minnas den och undvika eventuella dubbeldoseringar eller undvika att patienten glömmer helt att ta läkemedlet. En jämn dosering är fördelaktig för warfarinets metabolism. Att läkemedlet tas på eftermiddagen och inte på morgonen, samtidigt som de övriga läkemedlen, förorsakar ytterligare problem. Denna dosering på eftermiddagen beror på att laboratoriemonitoreringen genomförs vid fel tidpunkt. I typiska fall förläggs INR-uppföljningen till dosprogrammets sista dag, trots att det är fråga om en långvarig behandling, ofta till och med ordinerad som permanent. För hälsocentralen eller den privata vårdaktören – såväl labo-

ratoriet som läkaren som ansvarar för behandlingen – förorsakar dagens förfarande därmed ofta ett akut behov av att omedelbart fastställa doseringen. Det vore bättre att organisera INR-uppföljningen så att man fick ett INR-resultat redan några dagar innan dosanvisningen tar slut och att den fortsatta doseringen kunde justeras elektivt och inte "akut". Internationellt har man observerat att datorbaserade INR-warfarindosprogram är till hjälp vid genomförandet av behandlingen. Elektroniska eller textmeddelandebaserade resultatjänster kunde också utvecklas.

Av hela vår befolkning använder redan över 2 % antikoagulationsbehandling, huvudsakligen warfarin. Användningen ökar med mer än 10 % per år och warfarin är ett läkemedel som i allt högre grad belastar den nationella hälsovården. Warfarin-användarnas ålder stiger också, särskilt på grund av "epidemin" av förmaksflimmer, och över 60 års ålder är då en av indikationerna för behandlingen. I en tioårig uppföljningsundersökning i Cincinnati har man påvisat att incidensen för hjärnblödningar förorsakade av warfarin ökade upp till tjugofaldigt, särskilt i den äldre patientgruppen. På grund av det ovan nämnda bör man utveckla genomförandet av warfarinvården i Finland.

De skadliga läkemedelsinteraktionerna är vanligast för warfarin

I dagens läge skulle warfarin knappast beviljas försäljningstillstånd, på grund av läkemedlets många besvärliga egenskaper. Warfarin är det läkemedel som förorsakar flest fall av läkemedelsbiverkningar. Svåra blödningar förekommer enligt internationella undersökningar årligen hos minst 2–3 % av antikoagulationsanvändarna. Då det gäller läkemedelsbiverkningar som observerats i Finland ligger warfarinet i topp. De vanligaste blödningssvårigheterna uppstår vid samtidig användning av antiinflammatoriska analgetika, vissa antibiotika och antimykotika (även lokalbehandlingar).

Problemen med warfarin beror på dess K-vitaminberoende verkningsmekanism, metaboliseringen via CYP2C9 och de kraftiga läkemedelsinteraktionerna. Ett klassiskt problem uppstår vid infektioner och antibiotikabehandlingen av dem. Å ena sidan höjer infektionen bl.a. fibrinogen- och FVIII-nivåerna vilket kan öka behovet av warfarin, å andra sidan påverkar antibiotikabehandlingen absorptionen av K-vitamin och kan förorsaka direkta läkemedelsinteraktioner (metronidazol förstärker exempelvis warfarinets effekt).

Akuta och kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar är också mycket problematiska. Nyligen har det utkommit några undersökningar som visar att regelbunden användning av K-vitamin (det dagliga behovet är 0,1 mg) balanserar möjligheterna att uppnå INR-målen för patienter för vilka det är svårt att upprätthålla värdbalansen. Vidare skulle man behöva preparat med lämpligare doser av både warfarin och K-vitamin, exempelvis 1 mg warfarintabletter och 0,1 mg och 1 mg K-vitaminsubstans. Vilken instans kunde arrangera sådana?

Cancerpatienter och invasiva åtgärder

Alla större förändringar i regleringen av läkemedelsterapin är skadliga, utom i fall då patienten medvetet överförs till att använda småmolekylära heparininjektioner. Detta rekommenderas som förebyggande behandling mot ventromboser hos cancerpatienter, i minst 6 månaders tid. Ventromboser kan uppträda hos till och med över 10 % av cancerpatienterna, trots warfarinbehandling. Genom cytostatiska behandlingarna exponerar cancerbehandlingen dessutom patienten för cypopenier, medan strålbehandlingen och operationerna exponerar för vävnadsskador. Dessa situationer är svårbehandlade i samband med användning av warfarin.

Småmolekylärt heparin används också vid överbryggande terapi, det vill säga då patienten måste genomgå en större operation. För detta syfte borde åtgärdsenheten ha klara algoritmer för byte av antikoagulationsbehandling, för att inte tala om kupering av terapin i fall då indikationen för operationen är blödningssvårigheter förorsakade av warfarin. För detta ändamål har man nyligen i Finland registrerat två protrombinkomplexpreparat (PCC), (Cofact och Octaplex), som omedelbart kuperar warfarinet. På detta sätt kan man få koagulationssystemet att fun-

Riktgivande kuperingsdoser för warfarinbehandling då INR är över 3,0.

Patientens vikt	Cofact	Octaplex
40–60 kg	30–60 ml	1500 IU
60–90 kg	60–80 ml	2000 IU
över 90 kg	80–100 ml	2500 IU

gera i nödsituationer, exempelvis vid allvarliga blödningar eller akutoperationer (tabell och bild 1).

Warfarinets farmakogenetik

Vid warfarinbehandling varierar den individuella dosen inom ett intervall där de högsta doserna är upp till 20 gånger högre än de lägsta. Det finns numera nya farmakogenetiska redskap som gör det enklare att inleda warfarinbehandling (HUSLAB, B-VarfaD). Polymorfin hos CYP2C9 och VKORC1 förklarar cirka 50 % av det individuella dosbehovet. På webbplatsen www.warfarindosing.org finns det en algoritmodell för en farmakogenetisk, individuell dosering. Vissa ovanliga (1–3 %) polymorfier av CYP2C9 ger upphov till ett minimalt dosbehov och en väsentligt långsammare elimination.

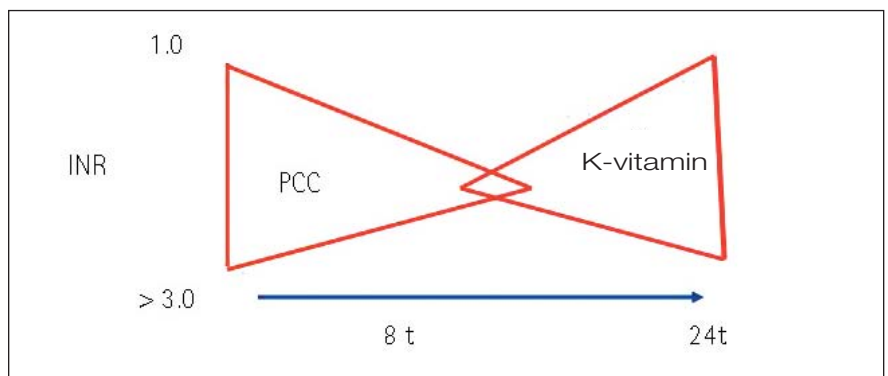


Bild 1. Kupering av warfarin vid allvarlig blödning eller åtgärd som kräver god hemostas. PCC och K-vitamin ges omedelbart varvid koagulationsfaktorernas egen syntes har inletts då PCC slutar verka.

Den farmakogenetiska kunskapen kan identifiera blödningsbenägna individer och hjälper också vid inriktningen av andra läkemedelsbehandlingar som metaboliseras genom CYP2C9. Erfarenheter av denna nya möjlighet måste inhämtas och relateras till andra faktorer som påverkar patientens trombos- och blödningsbenägenhet. De vanligaste av dessa faktorer torde vara användning av antiinflammatoriska analgetika som försvagar hemostasen och en obehandlad eller dåligt behandlad blodtryckssjukdom som exponerar warfarin användaren för hjärnblödning. Jag tror att den största nyttan till en början kan uppnås för patienter hos vilka man misstänker att det föreligger en risk för blödningar och bland vilka det har påvisats förekomma allvarliga blödningar hos mer än 10 % per år (högt *bleeding risk index*).

Annat nytt inom synhåll

Man har försökt utveckla alternativ till warfarin, och några

läkemedel finns redan i sikte – dabigatran, en direkt trombinhämmare, och rivaroxaban, en direkt hämmare av koagulationsfaktor Xa (bild 2). Dessa peroralt administrerade antikoagulanter är avsedda för förebyggande av kortvariga trombosor och är uppenbarligen redan i år på väg ut på marknaden. Det räcker däremot ännu flera år innan de är i långvarigt bruk, och åtminstone i bruk som behandling av patienter med klaffprotes. De nya läkemedlen har visats ha antitrombotisk effekt, men hur säkra de är klarnar först efter att de använts av stora patientgrupper och under långvarig uppföljning (minst 18 månader). Den första direkta trombinhämmaren ximelagatran drogs tyvärr från marknaden precis innan den skulle ersätta warfarin. Orsaken var att långtidsuppföljningen hade visat förhöjda leverenzymmer hos 6–9 % av patienterna.

Avslutningsvis

De ovan beskrivna omständigheterna visar klart att det finns ett

behov av uppföljning av antikoagulationsvärden, av patienthandledning och av en mångsidig utveckling av vården. Säkerheten i och effekten av antikoagulations terapin har visat sig vara klart bättre i länder där det finns antikoagulationskliniker än i länder som har den decentraliserade modellen. Betydelsen av högklassig patienthandledning framhävs. Även inför en flygresa behöver en patient med warfarinbehandling INR-uppföljning – vid långa resor också för hemresan.

Klara ståndpunkter om hur patienthandledningen bör genomföras har framlagts bland annat av en organisation som specialiserar sig på patienthandledning (ISMAAP, *International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients*). Dess ordförande är en internationellt respekterad koagulationsforskare, vilket visar hur stor vikt man lägger vid patienthandledningen.

INR-uppföljning och dosreglering som patienten själv utför med patientnära analysinstrument förbättrar säkerheten i antikoagulationsvärden. Till och med mortaliteten som warfarinbehandling är förknippad med har visat sig sjunka genom optimalt patienturval, systematiska utbildningsprogram, apparaturuppföljning och kvalitetskontroll. Ansvar för kvalitetskontrollaspekterna kring en selektiv ibruttagning och uppföljning av patientnära analysinstrument ligger hos Labquality Ab. Alla de instanser i Finland som vinnlägger sig om en säker läkemedelsterapi och högre kvalitet i sjukvården borde i brådskande ordning förena sina krafter. Säker warfarinbehandling kräver nationella rekommendationer och centraliserade satsningar.

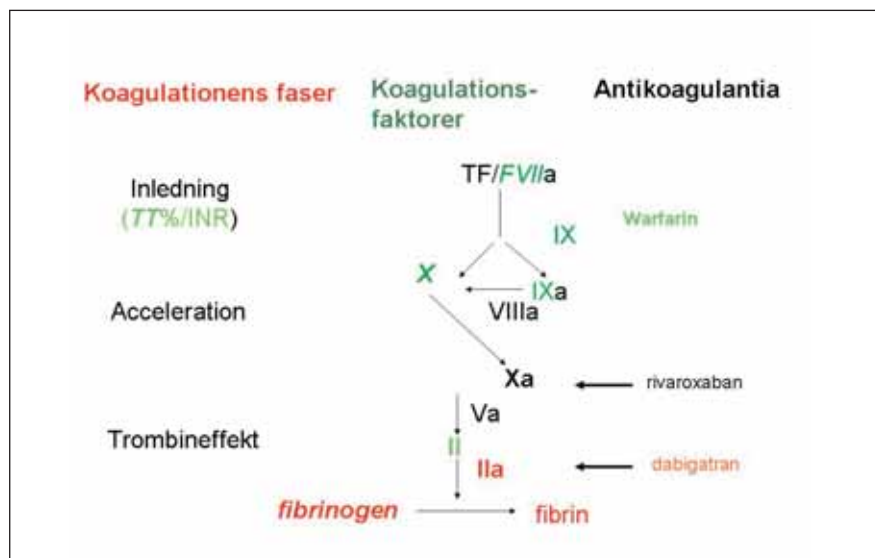


Bild 2. Koagulationssystemet och antikoagulantia som påverkar det.

Lotta Salminen

Professor emerita, oftalmologi

Tammerfors universitet

Att förhindra angiogenes i oftalmiatriken

Att förhindra patologisk angiogenes och minska permeabiliteten i nybildade blodkärl genom att lokalt inaktivera endotel-tillväxtfaktorn utgör en viktig del av den nyaste läkemedelsterapin för att upprätthålla och förbättra synen. Tyvärr är till och med en enda injektion i glaskroppen dyr och en bestående effekt kräver att läkemedelsbehandlingen upprepas regelbundet. Vid sidan av de läkemedelspreparat som utvecklats och registrerats för injicering i glaskroppen (pegaptanib, Macugen, och ranibizumab, Lucentis) har ögonläkare världen över, under stor uppståndelse, börjat använda en för cancerbehandling och intravenös användning registrerad hämmare av endotel-tillväxtfaktorn, bevacizumab (Avastin), för behandling av ögon. Orsaken till denna *off label*-användning av cancerläkemedlet är att preparatet är tiotals gånger billigare än ögonpreparaten.

Angiogenes vid ögonsjukdomar

Forskningen kring neovaskularisering och utvecklingen av molekylärbio-logiska metoder som pågått i mer än trettio år har lett till att det på marknaden finns läkemedel som hämmar och främjar angiogenesen (nybildningen av blodkärl). Forskarnas intresse för nybildningen av blodkärl ökade kraftigt då man observerade att tumörer utsöndrar en tillväxtfaktor som är nödvändig för deras tillväxt, stimulerar kapillärkärlens tillväxt och ökar deras permeabilitet (1). Av de faktorer som gynnar angiogenesen är den viktigaste endotel-tillväxtfaktorn (*vascular endothe-*

lial growth factor, VEGF) (1).

Flera allvarliga ögonsjukdomar är förknippade med abnormal angiogenes inne i ögat och på dess yta. För sextio år sedan framförde Michaelson att det i ögat förekommer en faktor X som utsöndras av näthinnan och som förorsakar vaskularisering i regnbågshinnan eller kammavinkeln om den genom ögats cirkulation når dit (2). Senare framkom det att endotel-tillväxtfaktorn (VEGF) är den viktigaste komponenten i faktor X (3).

Då forskningen kring cancer-sjukdomar under de senaste åren har producerat VEGF-hämmare som lämpar sig för kliniskt bruk (4) är det naturligt att man har börjat utveckla och använda dem för behandling av ögonsjukdomar som är förknippade med nybildning av blodkärl. Tillsvidare är den viktigaste indikationen neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (*neovascular age-related macular degeneration*, AMD).

Neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration

Åldersrelaterad makuladegeneration är den vanligaste orsaken till synskador i västvärlden. Enligt WHO:s senaste uppskattning finns det cirka 50 miljoner personer i världen som lider av åldersrelaterad degeneration, av vilka 14 miljoner på grund av denna sjukdom lider av problem som kan klassificeras som synskada (5). I synskaderegistrets årsbok för 2005 framgår det att åldersrelaterad degeneration ligger bakom 40 % av hela befolkningens och

60 % av de över 65-årigas synskador i Finland. Vidare försämrar sjukdomen väsentligt det fysiska, psykiska och ekonomiska välbefinnandet för de äldre och deras närstående (6).

Det har nyligen på finska publicerats uttömmande artiklar om åldersrelaterad makuladegeneration och dess behandling (2, 5, 7). Åldersrelaterad makuladegeneration förekommer i en torr och en våt form (7). Den torra formen utvecklas långsamt över flera år. Den står för cirka 80 % av fallen och det finns ingen effektiv behandling. Det finns tecken på att stora antioxidantdoser kan bromsa sjukdomens progrediering (8). I histologiska undersökningar av ögonen hos personer som lider av åldersrelaterad makuladegeneration kan man mycket riktigt hitta tecken på oxidativa vävnadsskador (9).

Vid den snabbare, våta formen av åldersrelaterad degeneration växer nya blodkärl in på näthinnan från området äderhinnan. De nybildade blodkärlen läcker lätt i näthinnans olika skikt vilket leder till att synen snabbt försämras. Angiogenesen som konstateras med hjälp av fluoresceinangiografi indelas i en klassisk och en latent form. I den klassiska formen syns de nybildade kärlen skarpt avgränsade medan de nybildade kärlens omfattning är svår att avgöra i den latent formen (7). Optisk koherenstomografi behövs för att följa upp svullnad, avlossning och blödningar i näthinnan.

Den viktigaste riskfaktorn för åldersrelaterad degeneration i ögonbotten är hög ålder, så att

insjukningsrisken är tiofaldig bland 90-åringar jämfört med 50-åringar (10). Andra exponerande faktorer är arvsanlagen om vilka mycket ny kunskap har inhämtats den senaste tiden, låg social klass som medför högre sannolikhet för rökning och dåliga kostvanor, liten pigmentmängd, hög exponering för sol-ljus och samtidiga hjärt- och kärlsjukdomar (10).

Behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration

Målet för behandlingen av neovaskulär (våt) åldersrelaterad degeneration är att minska vävnadssvullnaden som de nybildade blodkärlen förorsakar och att förstöra de nybildade kärlen. Behandlingen utförs antingen med laser, som fotodynamisk behandling eller genom att hämma endotelväxtfaktorn (VEGF) med ett läkemedel som injiceras i glaskroppen. Alla behandlingsformerna kräver uppföljning och upprepning av åtgärden.

För behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration har under de senaste åren

tre läkemedelspreparat som hämmar angiogenesen och minskar blodkärlens permeabilitet fått försäljningstillstånd och de finns nu att få i Finland: verteporfin (Visudyne), pegaptanib (Macugen) och ranibizumab (Lucentis). Av dessa är verteporfin avsett för intravenös användning medan pegaptanib och ranibizumab injiceras direkt i ögats glaskropp.

Laserbehandling och verteporfin

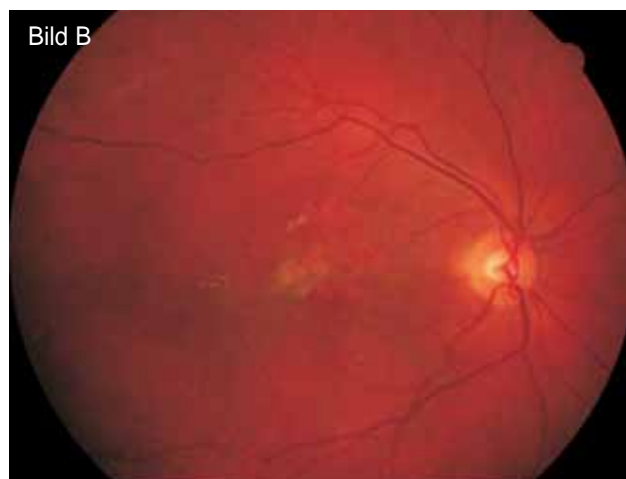
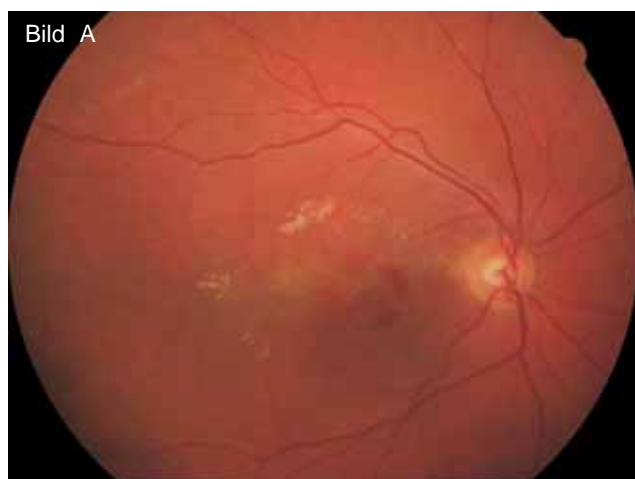
Nybildade blodkärl utanför näthinnans centralgrop (*fovea*) kan laserbehandlas men resultatet försämras av kärl som inte blir behandlade och av kärl som nybildas efter behandlingen, och sjukdomen fortskrider. Laserbehandlingen skadar vävnaderna och lämpar sig inte för behandling av kärl under centralgropen.

Kring millennieskiftet tog man i bruk en fotodynamisk terapi som bygger på intravenöst administrerat verteporfin. Läkemedlet söker sig till de nybildade blodkärlen i näthinnan och aktiveras genom att man belyser ögonbotten med en röd diodlaser, varvid verteporfinet producerar syreradi-

kaler som förstör de nybildade blodkärlen både strukturellt och funktionellt (7). De nybildade kärlen täpps till men näthinnans celler och Bruchs membran skadas inte ovanför det behandlade området. Fotodynamisk terapi återställer inte redan förlorad syn. Målet är att stoppa sjukdomen vilket i regel kräver många kontroller med flera månaders mellanrum och upprepning av behandlingen (7).

Pegaptanib och ranibizumab

Pegaptanib (mp. 40 kDa) (OSI Pharmaceuticals, USA) är en oligonukleotidaptamer och selektiv VEGF 165-hämmare (5). Läkemedlet injiceras i glaskroppen med sex veckors mellanrum och en dos på 0,3 mg. I den två år långa, randomiserade V.I.S.I.O.N.-studien visades pegaptanib vara effektivt mot alla neovaskulära former av åldersrelaterad degeneration av ögonbotten. Pegaptanib bromsade försämringen av synförmågan effektivare än placebo, men botade den inte (5). Pegaptanib anses ha svag effekt men läkemedlet kan i framtiden



Färgfotografier av höger öga hos en 82-årig patient som behandlats vid Uleåborgs universitetssjukhus före (bild A) och 3,5 månader efter (bild B) en 1,25 mg Avastin-injektion i glaskroppen. Patientens centrala synförmåga var då behandlingen inleddes 0,5 på grund av blödningar och svullnad förorsakade av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Som en följd av behandlingen har blödningarna och vävnadssvullnaden minskat. Patientens centrala synförmåga var 0,7 efter 3,5 månaders uppföljning och 1,0 efter 5,5 månader, utan tilläggsmedicinering.

I diagnostiken och uppföljningen användes utöver färgfotografierna även fluoresceinangiografi och optisk koherenstomografi.

spela en viktig roll i kombinationsterapier.

Europeiska kommissionen beviljade i januari 2006 försäljningstillstånd för ett pegaptanib-preparat inom hela EU-området (Macugen, Pfizer Ltd). Priset på en dosförpackning Macugen (0,3 mg förfylld injektionsspruta) är 889,94 euro.

Ranibizumab (mp. 48 kDa) (Genentech, USA) är en ur bevacizumab deriverad, humaniserad monoklonal antikropp som binds till flera VEGF-isoformer med högre affinitet än bevacizumab. En glaskroppsdos är 0,5 med sex veckors mellanrum eller mer sällan (5). De terapieresultat som nåtts med ranibizumab är i det närmaste revolutionerande jämfört med tidigare terapiformer och läkemedel (2). I MARINA- och ANCHOR-studierna som föregick registreringen av ranizumab konstaterades läkemedlet klart förbättra synskärpan, och i vissa studier har över en tredjedel av patienterna haft tillräckligt god syn för att läsa och köra bil i två års tid efter behandlingen (2, 5).

Europeiska kommissionen beviljade i januari 2007 försäljningstillstånd för ett ranibizumab-preparat (Lucentis, Novartis Eupharm Ltd). Priset på en 0,3 ml förpackning Lucentis (3 mg) är 1 534,70 euro.

Off label -ögonanvändning av bevacizumab

Bevacizumab (Genentech, USA) godkändes i februari 2004 av FDA för behandling av metastaserad cancer i tjocktarmen (4). Europeiska kommissionen beviljade i januari 2005 bolaget Roche Registration Limited försäljningstillstånd för ett bevacizumabpreparat (Avastin). I Finland kostar 4 ml och 16 ml injektionsflaskor med Avastin (25 mg/ml) 470,25 och 1 749,57 euro. Bevacizumab (mp. 150 kDa) är en humaniserad, monoklonal antikropp och är moder-substans för ranibizumab. Bevacizumab binds till flera VEGF-iso-

former med lägre affinitet än ranibizumab (5).

Då Avastin lanserades på marknaden i USA i början av 2004 var läkemedlet den första VEGF-hämmaren som fick försäljningstillstånd. Samtidigt pågick i USA omfattande multicenterstudier för att erhålla försäljningstillstånd för Lucentis som utvecklats för ögonbruk. FDA beviljade Lucentis försäljningstillstånd år 2006. Information om de nästan revolutionerande resultat som uppnåts med Lucentis och som var bättre än resultaten med Macugen i behandling av åldersrelaterad degeneration kom till ögonläkarnas kännedom redan innan den publicerades i de oftalmologiska tidskrifterna i slutet av 2006. Därför bedömdes det som ändamålsenligt att testa Avastin också för att förebygga neovaskularisering i ögat.

SANA-studien (*Systemic bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration*) genomfördes genom att 18 patienter gavs bevacizumab 5 mg/kg med två veckors intervall (11). Vid uppföljningen konstaterades att patienternas centrala synförmåga hade förbättrats snabbt och att fynden hade normaliserats vid såväl fluoresceinangiografi som optisk koherenstomografi. Behandlingen var inte förknippad med några allvarliga biverkningar såsom arteriell tromboemboli. Därefter testade arbetsgruppen Avastin-injektioner i glaskroppen som behandling av åldersrelaterad degeneration, med en läkemedelsdos 400 gånger mindre än systemdosen. Även dessa patienter hade nytta av behandlingen (12).

National Health Service, National Eye Institute och *NIHR Health Technology Assessment Programme – HTA* har planerat multicenterstudier för att jämföra Avastin och Lucentis i behandlingen av neovaskulär makuladegeneration (13–14). NIH har registrerat 40 prövningsplaner för att jämföra Avastin och Lucentis i ögonanvändning (15).

Användningen av bevacizumab för ögon i Finland

Läkemedelsverket har varit medvetet om att man i Finland också använder bevacizumab (Avastin) för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration, trots att läkemedlet enligt ett villkor fogat till försäljningstillståndet bör användas endast för behandling av vissa typer av cancer, under överinseende av en på området specialiserad läkare. Läkemedelsverket har tidigare konstaterat att det inte finns några motiveringar för att använda bevacizumab för ögon (16). Frågan har berörts också i pressen (17). I tidningsartikeln nämns ett ställningstagande av chefen för Läkemedelsverkets avdelning för läkemedelssäkerhet: "Vi vill inte förbjuda användningen av Avastin för ögon i enskilda fall. Men det är en annan sak om organisationer använder det". Även Finlands regering krävdes hösten 2007 på en förklaring om ögonanvändningen av Avastin. I sitt svar förutsätter social- och hälsovårdsministeriet att användningen av Avastin för cancerbehandling sker under överinseende av en cancerläkare, men godkänner oftalmologisk användning för enskilda patienter enligt läkarens övervägande (18).

I den nordiska litteraturen 2007 framförs inga antaganden om att bevacizumab kommer att ersätta pegaptanib eller ranibizumab (19).

De olika centralsjukhusdistrikten i vårt land använder tillsvidare alla tre lokala VEGF-hämmare parallellt.

Skribenten vill tacka specialistläkare i oftalmologi Tapani Palosaari (UUS) för redigeringen av vidstående patient- och bildmaterial.

Se litteratur på sidan 10.

Teresa Lyly
AFM, farmaceut
Avdelningen för socialfarmaci
Helsingfors universitet

Sanna Pohjanheimo
Farmaceut
Avdelningen för socialfarmaci
Helsingfors universitet

Marja Airaksinen
Professor
Avdelningen för socialfarmaci
Helsingfors universitet

Carita Lindén
Provisor
Utbildnings- och utvecklingscentralen Palmenia
Helsingfors universitet

Anvisningar för användningen av riskläkemedel och uppföljning av felmedicinering på sjukhusen

I internationella undersökningar har man konstaterat att 5–10 % av patienterna under behandlingens gång upplever någon oönskad och oplanerad incident som kan vara till skada för patienten (5). En stor del av felbehandlingsfallen beror på fel i den läkemedelsterapi som ingår i patientens vård.

Felmedicinering är en incident som inträffar i samband med läkemedelsbehandlingen och som kan leda till en risksituation. Den kan bero på något som görs, på något som inte görs, eller på att skyddsmekanismerna inte är tillräckliga (6). Det är fråga om en incident som kan förebyggas och som kan leda till oändamålsenlig läkemedelsbehandling eller förorsaka patienten skada, då det är hälsovårdspersonalen, patienten eller konsumenten som ansvarar för behandlingen (7). Uppskattningsvis mindre än 1 % av patienterna lider allvarlig skada av behandlingsfelen (8, 9).

Läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet, så kallade riskläkemedel (*high alert medication*), kallas läkemedelspreparat som är förknippade med en särskild risk för allvarlig skada för patienten. Det kan exempelvis krävas särskild uppmärksamhet vid förvaring av läkemedlet, vid märkning av det, för att förbereda det för användning eller administrera det till patienten (10).

I den föreliggande undersökningen samlades information om förfarandena för registrering av felmedicinering på centralsjukhusen. Samtidigt kartlades sjukhusapotekarnas uppfattning om anvisningarna kring riskläkemedel. Som grund för undersökningen ligger en förteckning över läkemedelsterapier som kräver särskild uppmärksamhet, utarbetad av amerikanska *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) (12). Förteckningen har uppdaterats år 2007.

Metoder

Till sjukhusapotekarna på Finlands centralsjukhus (n=21) sändes en enkät per e-post våren 2006. Apotekarna tillfrågades om det egna sjukhusets metoder för att styra och övervaka användningen av riskläkemedel. Vidare kartlades anvisningar och praxis kring dessa läkemedel med hjälp av en tabell utarbetad utifrån ISMP:s förteckning (tabell 2 och 3). Enkäten besvarades av 11 sjukhusapotekare (svarsprocent 52 %).

Resultat

Uppföljning av felmedicinering?

Medicineringsfel följdes aktivt upp på tre sjukhus och två sjukhusapotek. Uppföljningen sköttes

på anmälningsblankett (n=2), på biverkningsblankett (n=1) eller med andra avdelningsspecifika metoder (n=1). Ett sjukhus skulle vid sidan av uppföljningen införa ett omfattande elektroniskt system för patientjournaler.

Att förebygga felmedicinering?

På åtta av de sjukhus som besvarade enkäten försöker man förebygga felmedicinering genom flera olika metoder (tabell 1). De vanligaste åtgärderna är anvisningar för den praktiska verksamheten, information om ändringar i läkemedelssortimentet och anvisningar för sjuksköttarna om identifieringen av synonympreparat. I patientvården har man observerat att det är svårt att utreda synonympreparaten exempelvis i samband med förflyttningen hemifrån till sjukhuset. På två sjukhus höll man på att inleda åtgärder för att höja säkerheten i läkemedelsterapin.

Kunskap om och uppföljning av riskläkemedel?

På frågan om särskilda metoder för uppföljning av läkemedel anmälde fem sjukhusapotek att de inte följer upp läkemedel utifrån deras risk eller att alla läkemedel följs upp på samma sätt. Tabellen över riskläkemedel fylldes i av 5 sjukhusapotekare (tabell 2 och 3).

Felmedicinering innebär vilken som helst händelse som kunde ha förhindrats och som kan förorsaka eller leda till oändamålsenlig läkemedelsanvändning eller orsaka patienten skada, då hälsovårdspersonalen, patienten eller konsumenten ansvarar för läkemedelsanvändningen.

Läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet är läkemedel som är i allmän användning i läkemedelsterapi men som om de administreras fel förorsakar patienten allvarligare hälsoskador än vanligt.

Skador som förorsakas av läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet kan enligt undersökningen förebyggas med många olika åtgärder, exempelvis genom ett omfattande utnyttjande av datateknik, genom att öka användningen av avdelningsfarmaci, genom att utveckla multiprofessionella arbetsformer och genom att utveckla metoderna för läkemedelsbehandling.

Är ISMP:s riskläkemedelsförteckning ändamålsenlig?

På frågan om huruvida riskläkemedelsförteckningen lämpar sig för finländska sjukhus gavs fem svar. En del av läkemedlen i förteckningen uppfattade sjukhusapotekarna inte som riskläkemedel och för vissa läkemedel ansåg också apotekarna att det föreligger en klart högre risk för felmedicinering. Som riskläkemedel uppfattades oftast adrenerga agonister, parenterala och orala kemoterapeutiska medel, inotrop läkemedelsbehandling, epidurala eller intratekala läkemedel, liposomala former av läkemedelssubstanser, anestetika och opioider, muskelrelaxanter, intravenösa radioaktiva kontrastmedel samt trombolytiska och fibrinolytiska läkemedel. Som riskläkemedel uppfattade informanterna klarast lidokain, kaliumklorid koncentrat, kaliumfosfat injektion, hypertont natriumklorid och warfarin. Som riskläkemedel uppfattades däremot inte bland annat dialyslösningar, intravenös lugnande läkemedelsterapi eller lugnande peroral läkemedelsterapi för barn (tabell 2 och 3).

Man försökte även kartlägga

åsikterna om olika läkemedelsfarlighet med hjälp av en öppen fråga. Två informanter uppfattade den riskläkemedelsförteckning som använts i enkäten som för alltför lång. Å andra sidan föreslogs det att botulinumtoxin, antitoxiner och antidoter skulle införas i förteckningen. I svaren på den öppna frågan berättades det också att personalen på sjukhusapoteket inte alltid känner till de specialanvisningar som ges på avdelningarna eller får information om nära ögat-situationer i läkemedelsterapi.

Slutsatser

De finländska centralsjukhusen följde inte systematiskt upp felmedicinering på våren 2006. En traditionell registreringsblankett har visat sig vara en bra metod för att registrera felmedicinering (1, 2, 3, 4). Den är enkel att överföra i elektronisk form och lämpar sig även i fortsättningen för registrering av felmedicinering och för långsiktig uppföljning av sjukhusets verksamhet.

I Finland har man redan utvecklat en rapporteringsprocess för risksituationer, HaiPro, i syfte att främja patientsäkerheten (13).

Tabell 1. Förebyggande av felmedicinering på centralsjukhusen (n=8).

Åtgärd	n
Anvisningar för den praktiska verksamheten	3
Information om förändringar i läkemedelssortimentet	3
Identifiering och utredning av synonympreparat	3
Avdelningsfarmaci utnyttjas	2
Läkemedelsutbildning för sjukhuspersonalen	2
Reaktion på felmedicinering och nära ögat-situationer	1
Verksamhet håller på att inledas	2

Tabell 2. Sjukhusapotekarnas synpunkter på vilka läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet (n=5, x=ett svar). Svaren har samlats i ISMP:s förteckning över läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet (12). Förteckningen har uppdaterats år 2007.

Läkemedel	Anser ni att denna läkemedelsgrupp kräver särskild uppmärksamhet?		Finns det på ert sjukhus särskilda anvisningar om förvaring och märkning av denna läkemedelsgrupp?		
	Ja	Nej	Ja		Nej
			Förvaring	Märkning	
Adrenerga agonister i.v. (t.ex. adrenalin)	xxxxx		xx		xx
Adrenerga antagonister i.v. (t.ex. propranolol)	xx	xxx			xxx
Anestetika i allmänhet, inhalerade och i.v.	xxx	xx			xxx
Kemoterapeutiska medel parenterala och orala	xxxxx		xx	xxx	x
Perorala diabetesläkemedel	xx	xxx			xxx
Inotropa läkemedel (t.ex. digoxin)	xxxxx				xxx
Kardioplegiska lösningar	xxx	xx			xxx
Hyperton dextroslösning (≥20 %)	xxx	xx			xxx
Dialyslösningar	x	xxxx			xxx
Epidurala eller intratekala läkemedel	xxxx	x			xxx
Hämmare av glykoprotein IIb/IIIa (t.ex. abcsximab)	xxx	xx			xxx
Liposomal form av läkemedel (t.ex. amfotericin B)	xxxx	x			xxx
Lugnande medel i.v.	x	xxxx			xxx
Lugnande medel peroralt för barn	x	xxxx			xxx
Anestetika / opioider, i.v. och peroralt	xxxx	x	x	x	xxx
Muskelrelaxanter	xxxx	x			xxx
Radioaktiva kontrastmedel i.v.	xxxx	x	xx	xx	xx
Trombolytiska/fibrinolytiska läkemedel i.v.	xxxx	x			xxx
Parenterala näringslösningar	xx	xxx	xx	x	xx

Det vore också bra att på sjukhusen samla multiprofessionella arbetsgrupper som regelbundet analyserar de registrerade problemsituationerna och kunde utveckla den allmänna patientsäkerheten.

Om sjukhusapoteken inte får information om problem i anknytning till läkemedelsterapi på avdelningarna kan de inte reagera på dem. Genom att använda avdelningsfarmaci och grunda multiprofessionella arbetsgrupper som stöd för vårdarbetet kunde man utnyttja sjukhusapotekens kompetens och därmed förbättra läkemedelssäkerheten.

Brädska är ett stort problem såväl i sjukskötarens arbete som för sjukhusapotekens personal. Med klarare instruktioner kunde man eventuellt göra vårdarbetet mindre belastande och förenhetliga verksamhetsmodellerna. Med hjälp av avdelningsfarmaci kunde farmaceuterna få ansvar över beredningen av läkemedel för konsumtion på avdelningarna. Genom att öka avdelningsfarmacin kan man förenhetliga avdelningarnas verksamhetsmodeller, underlätta vårdarnas arbete och stärka vårdpersonalens läkemedelskunskaper.

För att stärka läkemedelssäkerheten i Finland kunde man sammanställa en förteckning över riskläkemedel, lämpad för våra arbetsmetoder. I arbetet på en sådan förteckning kan man utnyttja sjukhusapotekens kompetens samt information om felmedicinering på sjukhusen, från Rättsskyddscentralen för hälsovården (17) och om incidenter som lett till patientskador.

Se litteratur på sidan 15.

Tabell 3. Sjukhusapotekarnas synpunkter på vilka läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet (n=5, x=ett svar). Svaren har samlats i ISMP:s förteckning över läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet (12). Förteckningen har uppdaterats år 2007.

Läkemedel	Anser ni att detta läkemedel kräver särskild uppmärksamhet?		Finns det på ert sjukhus särskilda anvisningar om förvaring och märkning av detta läkemedel?		
	Ja	Nej	Ja		Nej
			Förvaring	Märkning	
Amiodaron i.v.	xx	xxx			xxx
Kolchicin (inj.)	xxx	xx			xxx
Heparin injektion, småmolekylärt	xx	xxx			xxx
Heparin i.v., ofraktionerat	xx	xxx			xxx
Insulin i.v. och s.c.	xx	xxx			xxx
Lidokain i.v.	xxxx	x			xxx
Magnesiumsulfat (inj.)	xxx	xx			xxx
Metotrexat oral som behandling av annat än cancer	xxx	xx	xx	xx	xx
Nesiritid	x	xxxx			xxx
Nitroprussidnatrium (inj.)	xxx	xx	x		xxx
Kaliumklorid koncentrat	xxxxx				xxx
Kaliumfosfat (inj.)	xxxxx				xx
Natriumklorid, hyperten	xxxx	x			xx
Warfarin	xxxxx			x	xx

Biverkningsåret 2007 i Finland

I fjol fick Läkemedelsverkets biverkningsregister 1 174 anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar. Antalet steg något jämfört med året innan. På listan över de mest anmälda läkemedlen skedde vissa mindre förskjutningar.

Av anmälningarna klassificerades 753 (64 %) som allvarliga, och denna andel är högre än under tidigare år. I de totalt 1 174 anmälningarna beskrevs totalt 2 568 separata biverkningsymtom, det vill säga i genomsnitt 2,4 biverkningsymtom per anmälan. Biverkningar av vaccin ingår inte i denna översikt.

Anmälningar gjordes om totalt 348 läkemedelssubstanser, av vilka 214 nämndes i två eller färre anmälningar. Tabell tar upp de läkemedel om vilka det gjordes 10 eller fler anmälningar. Nya läkemedel i denna förteckning är vareniklin (Champix) som används för rökavvänjning, schizofreniläkemedlet aripiprazol (Abilify), buprenorfin/naloxon (Suboxone) för behandling av opioidberoende och bantningsläkemedlet rimonabant (Acomplia).

Ny på listan är också serotoninåterupptagshämmaren escitalopram (Ciprax). Av de äldre förekommer nitrofurantoin (Nitrofur-C) åter på listan med sina lungbiverkningar. Infliximab (Remicade) som används som behandling mot bl.a. inflammatoriska tarmsjukdomar, reumatoid artrit och psoriasis har nu stigit till andra plats på listan och antalet rapporter har fördubblats från tidigare år. Användningen av läkemedlet har år för år blivit allt

vanligare. På tredje plats på listan ligger klozapin som under de senaste tio åren aldrig legat lägre än femte på listan.

Biverkningarna kodas enligt MedDRA-kodsystemet (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Granskat enligt drabbade organgrupper gjordes flest anmälningar om allmänna symtom och biverkningar i anknytning till administrationsstället. Som följande kommer biverkningar på mag-tarmkanalen och huden, på fjärde plats neurologiska biverkningar (bild). Inom denna grova klassificering var de oftast anmälda enskilda biverkningarna eksem i olika former (totalt 88), urticaria det vill säga nässelutslag (74), förändringar i leverns funktion (66), allergiska eller anafylaktiska reaktioner (63) samt sänkt antal vita blodkroppar, det vill säga leukopenier av varierande grad (58).

Jodkontrastmedel

Om jodkontrastmedel gjordes 59 anmälningar, av vilka 47 om jomeprol (Iomeron). Största delen av dessa anmälningar kom från en och samma region, vilket liksom året innan talar om lokal anmälningsaktivitet. I anmälningarna beskrevs oftast urticaria (24), kräkningar och/eller illamående (25), eller andra allergiska symtom såsom andnöd och svullen mun eller strupe. Anafylaktiska reaktioner eller chock anmäldes fyra gånger; två av dessa gällde jomeprol. Inga reaktioner som ledde till döden anmäldes.

Immunsuppressiva medel

I gruppen hämmare av tumörnekrosfaktor-alfa (TNF-alfa) gjordes flest anmälningar om infliximab (46), som är det läkemedel i denna grupp som varit i användning längst i Finland. Som väntat med tanke på preparatets natur (monoklonal antikropp), verkningsmekanism och intravenösa administreringsmetod gällde största delen av anmälningarna anafylaxi eller allergiska reaktioner (7) eller varierande symtom som passar in på dessa (11), reaktioner i anknytning till infusionen (10), eller varierande infektioner (10). Tuberkulos rapporterades två gånger. Hudsymtom beskrevs i sex rapporter och malignitet i tre (lymfom, seminom och skiv-epitelcarcinom).

Till samma grupp hör etanercept som ges som subkutan injektion (Enbrel, fusionsprotein som hämmar TNF genom att konkurrera om bindningen till cellytans receptorer). Läkemedlet gav upphov till 16 anmälningar som bland annat beskrev reaktioner på injektionsstället (3) och hudsymtom (5). Vidare anmäldes ett lymfomfall samt två infektioner: tuberkulös peritonit hos en vuxen reumatopatient och virusencefalit hos en barnpatient.

Adalimumab (Humira) är också en monoklonal antikropp som specifikt binder sig vid TNF. Om det gjordes 12 anmälningar, av vilka två tuberkulosfall.

Vid behandling av reumatoid artrit används alla de ovan beskrivna läkemedlen i första hand tillsammans med metotrexat. Om metotrexat anmäldes 12 fall, av

vilka fyra gällde leverbiverkningar, tre lungförändringar och ett progressiv multifokal leukoencefalopati.

Psykosläkemedel

Utom för klozapin anmäldes också biverkningar i anknytning till andra neuroleptika: om ketiapin (Seroquel, Ketipinor) gjordes 22 anmälningar, om aripiprazol 18 och om risperidon (flera handelsnamn) 13. Största delen av anmälningarna om klozapin gällde fortfarande leukopenier av varierande grad (24). Därutöver kan man nämna perikardit (3). Aripiprazol har använts för behandling av schizofreni från 2004 till 2007 och användningen nästan fördubblades jämfört med året innan. Mest anmäldes neurologiska symtom såsom extrapyramidala rörelsestörningar och tardiv dyskinesi (totalt 3) samt malignt neuroleptikasymptom (3). Vidare anmäldes symtom i mag-tarmkanalen (5), olika psykiatriska beteendestörningar (4) av vilka en var ett självmordsförsök, och leukopenier av varierande grad (3).

Även i samband med användning av ketiapin anmäldes två fall av malignt neuroleptikasymptom, och dessutom bland annat två fall av tardiv dyskinesi och andra neurologiska symtom (7). De oftast anmälda biverkningarna av risperidon gällde också olika neurologiska rörelsestörningar (8) medan malignt neuroleptikasymptom rapporterades två gånger.

Antidepressiva

För duloxetin (Cymbalta) som togs i bruk på våren 2005 anmäldes mest neurologiska (16) och psykiatriska (14) biverkningar, bl.a. svindel och balansstörningar (6) samt självmordsförsök eller -tankar (3). Olika biverkningar i mag-tarmkanalen beskrevs i 10 anmälningar.

Om användning av det antidepressiva medlet mirtazapin (flera handelsnamn) gjordes 14 anmälningar bl.a. om neurologiska symtom (11), såsom rastlöshet och restless legs-symtom samt

muskelryckningar, och om hudsymtom (4).

Venlafaxin (Efexor depot) och escitalopram anmäldes 10 gånger vardera. I fråga om escitalopram gällde tre anmälningar självmord eller självmordsförsök, för venlafaxin rapporterades självmordstankar hos en patient, i övrigt bland annat varierande kardiovaskulära biverkningar såsom hjärtklappning, takykardi och effekter på blodtrycket.

En klassutvärdering utförd av kommittén för humanläkemedel (CHMP) vid EU:s läkemedelstyrelse EMEA har lett till en precisering av produktresumerna och bipacksedlarna för antidepressiva läkemedel, med avseende på självmordsrisken för unga vuxna, som blir klar i vår.

Statiner

Användningen av simvastatin ökade i fjol med mer än 50 % jämfört med året innan, i och med att ersättningspraxis för statinerna ändrades i slutet av 2006. Antalet biverkningsanmälningar växte också. De anmälda biverkningarna är till största delen kända muskelbiverkningar: rabdomyolys i fyra rapporter samt muskelsmärter eller -kramper eller förhöjt kreatinkinase (CK) i totalt åtta rapporter. Vidare anmäldes olika hudbiverkningar (5) och två fall av leverinsufficiens. Användningen av fluvastatin ökade med en fjärdedel jämfört med året innan medan användningen av de övriga statinerna minskade. De anmälda biverkningarna är i huvudsak likartade: förhöjt CK och förhöjda leverenzym.

Läkemedel mot beroende

Vareniklin som används för rökavvänjning fick i september 2006 försäljningstillstånd genom det centrala förfarandet och därför har största delen av erfarenheterna av användningen av läkemedlet inhämtats under det gångna året, då CHMP också har utvärderat dess säkerhet med avseende på psykiatriska biverkningar och självmordstankar. Produktresuméer och bipacksedlar

Tabell. Läkemedlen som år 2007 gav upphov till flest anmälningar.

jomeprol	47
infiximab	46
klozapin	38
pregabalin	34
duloxetin	30
simvastatin	29
vareniklin	23
terbinafin	22
ketiapin	22
etonogestrel-etinylestradiol	20
etoricoxib	19
aripiprazol	18
levofloxacin	16
etanercept	16
levonorgestrel (IUD)	14
mirtazapin	14
risperidon	13
fluvastatin	12
drospiperidon-ethinylestradiol	12
nitrofurantoin	12
capecitabin	12
bevacizumab	12
adalimumab	12
metotrexat	12
buprenorfin-naloxon	11
rimonabant	10
rituximab	10
escitalopram	10
venlafaxin	10

preciserade på denna punkt blir klara under våren.

Gällande vareniklin tog Läke- medelsverket emot flest anmälningar om illamående och andra symtom i mag-tarmkanalen (10), hudsymtom (8), muskelkramper eller -smärter (5) samt olika allmänna symtom som svullnad och trötthet (4 vardera). Psykiatriska biverkningar anmäldes i åtta fall, av vilka två gällde mani eller psykos och tre sömnstörningar. Resten gällde olika enskilda psykiatriska symtom. Inga självmordstankar eller -försök rapporterades under 2007, år 2008 har några rapporter inkommit om självmordstankar.

Buprenorfin/naloxon är ett kombinationspreparat vars buprenorfin långsamt och reversibelt binds vid hjärnans my-opioidreceptorer. Naloxon är en antagonist för samma receptortyp och har peroralt endast liten farmakologisk effekt på patienter som upplever abstinenssymtom, medan det intravenöst administrerat ger upphov till en stark

antagonisteffekt och abstinenssymtom, vilket förhindrar intravenöst missbruk.

Användningen av buprenorfin/naloxon har stadigt ökat, utan någon märkbar topp år 2007, då Subutex i slutet av året överfördes till användning uteslutande med specialtillstånd hos gravida kvinnor.

De 11 anmälningar som inkommit anlände alla under samma vecka och gällde olika tand-symtom såsom tandvärk, tandlossning eller erosion. I alla dessa fall hade den ursprungliga anmälan fyllts i av läkemedelsanvändaren själv i närvaro av en sjukskötare, och sjukskötaren hade skickat anmälan till innehavaren av försäljningstillståndet efter att själv ha observerat konditionen på patienternas tänder. Då den behandlande läkaren tillfrågades om tilläggsuppgifter kunde man konstatera att läkaren inte hade känt till den tidigare konditionen på patienternas tänder, och inget klart orsakssamband mellan symtomen och läkemedlet misstänktes i detta skede.

Coxiber

Rofecoxib drogs från marknaden år 2004 på grund av allvarliga, trombotiska kardiovaskulära incidenter. Detta följdes av en omvärdering av de övriga coxibernas säkerhet, och år 2005 upphävdes försäljningstillståndet för valdecoxib tillsvidare, på grund av allvarliga hudbiverkningar. Den senaste händelsen är att CHMP i december 2007 har rekommenderat att försäljningstillstånden för lumiracoxib dras in på grund av allvarliga leverbiverkningar (läkemedlet säljs inte i Finland).

I Finland används fortfarande två coxiber: celecoxib (Celebra) och etoricoxib (Arcoxia). Celecoxibkonsumtionen har minskat något år för år medan konsumtionen av etoricoxib har ökat. År 2007 lag konsumtionssiffrorna för etoricoxib mätta genom DDD-bedömning på samma nivå som konsumtionen av diklofenak och ketoprofen, trots de begränsade indikationerna för coxiber.

Biverkningar av etoricoxib anmäldes 19 gånger, oftast gällde de symtom på mag-tarmkanalen eller huden (5 vardera). Kardiovaskulära biverkningar eller leverbiverkningar anmäldes två gånger. För celecoxib anmäldes två biverkningar på huden.

Preventionspreparat

Preventionsringen Nuvaring (etonogestrel/etinylestradiol) gav upphov till 20 anmälningar, av vilka 15 gällde oönskad graviditet, en extrauterin graviditet, en djup ventrombos och en lungemboli. Alla 14 anmälningar om levonorgestrel gällde det intrauterina hormonpreparatet Mirena. Fyra rapporter beskrev oönskad eller extrauterin graviditet. I de övriga anmälningarna beskrevs varierande biverkningar. Vidare anmäldes 12 biverkningsfall gällande drospirenon/etinylestradiol (11 med Yasmin, 1 med Yasmine). I fyra av dessa beskrevs oönskad graviditet, i två hjärninfarkt och i ett lungemboli.

Cytostatika

Bland cytostatika gjordes 12 anmälningar om bevacizumab som hämmar den vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (VEGF), likaså för capecitabin som är en prekursor till 5-fluorouracil. På grund av sin primärsjukdom var de behandlade patienterna ofta i dålig kondition redan i utgångsläget. I samband

med capecitabin anmäldes bl.a. några neutropena infektioner och kardiovaskulära biverkningar. För bevacizumab anmäldes mycket varierande biverkningar, bl.a. tarmperforation, hjärninfarkt, hemipares och parapares.

Rimonabant

Bantningsläkemedlet rimonabant som verkar genom endocannabinoidsystemet fick försäljningstillstånd år 2006. Biverkningarna i de 10 rapporter som kom in i fjol var varierande, men i tre fall beskrevs depression eller apati. På sommaren 2007 kom CHMP till slutsatsen att depression, som tidigare nämnts som en varning i produktresumén, bör införas som kontraindikation.

Avslutningsvis

Läkemedelsverket vill tacka alla som har anmält biverkningar. Det är viktigt att biverkningarna anmäls eftersom det kan hända att biverkningar, särskilt ovanliga biverkningar och interaktioner, inte visar sig förrän i samband med omfattande användning och vid behandling av olika typer av patientgrupper. Det är särskilt viktigt att anmäla misstänkta biverkningar då de är allvarliga eller oväntade, eller läkemedelspreparatet i fråga är nytt och har funnits på marknaden i mindre än två års tid.

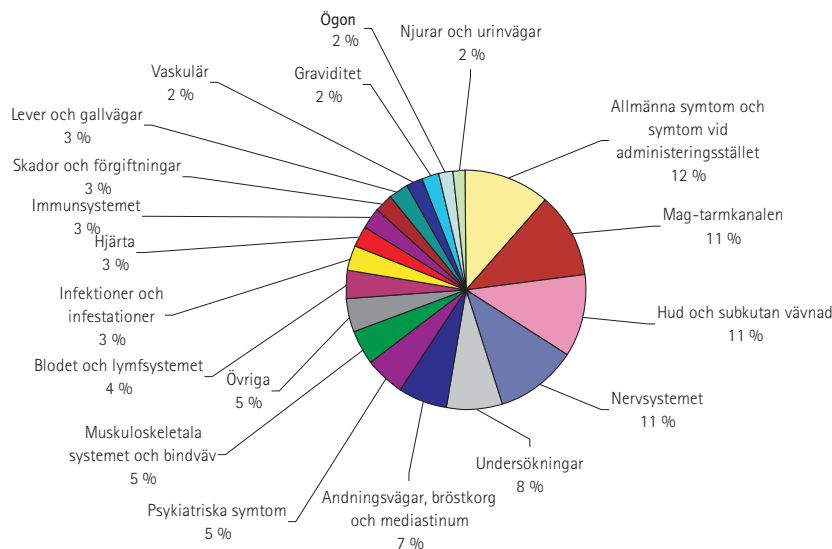


Bild. Anmälda biverkningar (n=2 568) enligt organgrupp 2007.

Behandling av huggormsbett hos hund

Med våren och sommaren kommer också huggormar ochflugor. Även om största delen av alla huggormsbett inte kräver aggressiv intensivvård borde ändå alla djurpatienter som blivit huggormsbitna föras till en veterinär för undersökning. Det finns inga standardanvisningar för handläggning av huggormsbett. Utöver vätskebehandling, smärtstillande medel och antikroppar diskuteras effekten av kortison vid akutvård av huggormsbett.

Symtomen på huggormsbett (*Vipera berus*) hos hund kan variera från lokala vävnadsreaktioner till anafylaxi. Styrkan på symtomen varierar individuellt beroende på hur känslig hunden är och på hundens storlek, men också på mängden injicerat gift och var hunden blivit biten. (2, 5).

Huggormsgiftet är ett hemotoxin som främst ger symtom i blodcirkulationsorganen och koagulationssystemet. Mer än tjugo farmakologiskt aktiva ämnen har identifierats i giftet. Däribland finns t.ex. enzymer, proteiner, peptider och fria aminosyror som förorsakar nekros och bryter ner fibrinogen. Organismens egen reaktion på huggormens gift komplicerar ytterligare giftets inverkan i kroppen. Genom celledöd frigörs vasoaktiva ämnen i blodomloppet vilket leder till vasodilatation och sjunkande blodtryck, vilket i sin tur leder till chock om det inte kompenseras. (3, 8).

Huggormsbett hos hundar träffar ofta i området kring halsen och huvudet, mer sällan på benen. Till en början är området kring bittet ömt och hålen efter tänderna kan eventuellt synas som små prickar. Giftet leder snabbt till skador på kapillärväggarna varvid vätska från blodcirkulationen tränger ut i vävnaderna och leder till lokal svullnad. Senare kan man observera framskridande diffus svullnad.

Smärtan ökar och området kring bittet börjar rodna; blodutgjutningar i området kan också uppstå. Om hunden blivit biten i benet börjar den också halta. (2, 3, 8).

Systemiska symtom är bl.a. takypné, takykardi, arytmier, reaktioner i lokala lymfkörtlar och hypotension. Ovanligare symtom är bakteriologiska infektioner, lokala nekrosor, andningssvårigheter till följd av svullnad, symtom i mag-tarmkanalen, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC-syndrom), akut njurinsufficiens, blödningsstörning (bl.a. trombocytopeni), chock, akut respiratorisk insufficiens (ARDS) och död. I allvarliga fall förekommer också symtom i centrala nervsystemet. (5, 2, 6).

I litteraturen anges att dödligheten hos hundar vid bett av ormar ur *Vipera*-familjen är omkring 4 %. Riskfaktorer som höjer dödligheten är bett i benen, bett i kroppen då det gäller hundar under 15 kg samt bett på hundar äldre än fyra år. Andra faktorer som höjde dödligheten var svagt psykiskt tillstånd hos hundar som kom in för vård, vätskebrist, hypotermi, takykardi, andningssvårigheter, hematuri, blödningsstendens, trombocytopeni och chock. Även glukokortikoidterapi konstaterades ha ett samband med ökad dödlighet. (1, 2).

Vård av ormbitna hundar

Varje hund som blir biten av en huggorm ska föras till veterinär för kontroll. Som inledande behandling ska hunden hållas i vila så att giftet sprids långsammare i kroppen via blodcirkulation och lymfa. Om hunden blivit biten i benet ska benet spjålas och området med bittet hållas så lågt nere som möjligt i förhållande till kroppen. (1, 7).

Behovet av vård beror på de lokala reaktionerna på huggormsbittet och på de allmänna symtomen. En hund som vid en klinisk undersökning konstateras vara symtomfri behöver inte vårdas på sjukhus. Ägaren kan hemma följa hur hunden mår och kontrollera de lokala reaktionerna på bittet. Om hunden uppvisar symtom tar ägaren kontakt med veterinären och situationen bedöms på nytt. Uppskattningsvis 30 % av alla huggormsbett är "torrbett" då inget eller en negligerbar mängd gift kommer in i organismen. (1, 4, 5).

Intensivvård

Då veterinären vid den kliniska undersökningen konstaterar lokala symtom i områdena kring huvudet, kroppen och benen utan eller med samtidiga allmänna symtom behöver hunden intensivvård. I första hand består handläggningen av huggormsbit-

na hundar av intravenös vätske-terapi i syfte att upprätthålla blodtrycket och blodcirkulationen och aktivera urinbildningen. Aktiveringen av urinbildningen kan till en början kräva mycket aggressiv vätsketillförsel. Då urinflödet börjar fortsätter vätskebehandlingen i långsammare takt under 2–3 dygn. Särskild vaksamhet är nödvändig då man ger en huggormsbiten hund vätskebehandling eftersom vätskan genom skador på kapillärväggarna lätt kan tränga in i lungorna från blodomloppet och leda till lungödem. Dessutom börjar den vätska som genom skadade cellväggar runnit ut i vävnaden tas upp av blodomloppet igen 2–3 dygn efter att hunden blivit biten. Detta ökar i sin tur risken för överhydrering och lungödem. Patienter i dåligt skick behöver få en kateter i centralvenen så att man kan följa upp det centrala ventrycket och därigenom optimera vätsketillförseln enligt behov. Utgående från blodprover och kliniskt tillstånd kan vätskebehandlingen kompletteras med en plasmaexpander, plasma och/eller röda blodkroppar.

För smärtlindring används opioider, t.ex. levometadon eller buprenorfin. Dessutom fäster man ett smärtstillande fentanylplåster på huden på ena sidan. Antiinflammatoriska analgetika undviks på grund av risken för njurskador.

Behandling med antikroppar blir aktuell i situationer då sjukdomsbilden blir sämre trots vård och då ägaren samtycker till att hunden får sådan behandling. Då förgiftningssymtom börjar visa sig ska antikropparna ges utan dröjsmål eller senast inom 24 (–48) timmar efter bittet. Då hunden får antikroppar är en allergisk eller anafylaktisk reaktion möjlig. Användningen av antikroppar begränsas i Finland av det anmärkningsvärt höga priset.

Vid infektioner kring bittet, vilka är ovanliga, ska hunden också få antibiotika som en del av vården. (1, 2, 6, 7, 9).

Det är svårt att på förhand, innan värden har inletts, ge en prognos för huggormsbitna patienter som kommer till intensivvårdningen vid Helsingfors universitetets djursjukhus. Prognosen förbättras av ett snabbt positivt terapivar på intensivvården. Den vanligaste dödsorsaken vid ormbett är enligt patientmaterialet vid Universitetets djursjukhus akut njurinsufficiens och ARDS. Akut njurinsufficiens förekommer också hos patienter som inte uppvisar tydliga chocksymtom då de kommer till djursjukhuset. (6).

Kortison eller ej?

Användningen av glukokortikosteroider vid akutvård av huggormsbett både hos människa och hos hund har varit föremål för diskussion under de senaste åren. Om hundar har emellertid bara enstaka artiklar skrivits. I en undersökning konstaterades att användning av glukokortikosteroider i samband med behandling av bitt av ormar som hörde till familjen *Vipera* ökade dödligheten. Effekten av glukokortikosteroider i behandlingen av huggormsbett har inte kunnat påvisas vetenskapligt. Inte heller har positiv eller negativ effekt av receptfria kortison-tabletter i akutvård påvisats. Att ge kortison som akutvård kan leda till att hunden inte genast förs till veterinär för vård då ägaren felaktigt tror att kortison-tabletter räcker som behandling av ormbettet. Dessutom kan besöket till veterinären uppskjutas på grund av att kortison lindrar svullnad och inflammation. Då smärtan och ömheten inom bittområdet lättar börjar dessutom hunden röra på sig mer än den borde.

Den fortsatta vården på veterinärmottagningen av en hund som fått kortison som akutvård är vidare mer utmanande eftersom det inte tillförlitligt går att bedöma patientens utgångstillstånd. Glukokortikosteroiderna kan leda till att antikropparnas effekt minskar och inträder lång-

sammare. De kan också öka risken för bakteriella infektioner och preparat med längre verkningsstid kan till och med komplicera organskador förorsakade av förgiftningen. (1, 2, 4, 5, 7).

I litteratur utgiven under de senaste åren anses kortison vid akutvård av huggormsbett kontraindicerat och användning av kortison vid huggormsbett rekommenderas endast för behandling av allergiska reaktioner mot antikroppspreparat. (2, 4).

Litteratur

1. Ranheim B., Ingunn R., Heimdal (kull 2002), Sønneland K., Håland (kull 2002), Søli N. E. Mangelfull dokumentasjon for bruk av prednisolontabletter ved hoggormbitt hos hund. Fagseksjon for farmakologi og toksikologi, Norsk Veterinærtidsskrift 2005;4.
2. Segev G., Shipov A., Klement E., Harus S., Kass P., Aroch I. *Vipera Palaestinae* envenomation in 327 dogs: a retrospective cohort study and analysis of risk factors for mortality. *Toxicon* 2004;43: 691–699.
3. Vuori A., Duodecim käärmeeenpureman hoito, Lääkäriin käsikirja 4.2.2007.
4. Bjerkås E., Behandling av huggormbitt hos hund ved Norges veterinærhøgskole. *Svensk Veterinärtidning* 2005;14:25–26.
5. Macintire D. K., Drobatz K. J., Haskins S. C., Saxon W. D., *Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine* 2005:412–414.
6. ELT Erja Kuusela, muntliga uppgifter.
7. Honkavaara J., Yleisimmät myrkytykset ja niiden hoito 2006, Suomen Eläinlääkäripraktikot.
8. Honkavaara J., Myrkytykset ja niiden hoito 2006, Institutionen för farmakologi.
9. Terry P., Mackway-Jones K., The use of antibiotics in venomous snake bite. *Emerg Med J* 2002;19:48–49.